

بررسی نظام‌مند اثرات رژیم کتوژنیک بر پیامدهای درمانی و

کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان پستان

پردیس نورا^۱، دکتر غزاله اسلامیان^{۲*}، هانیه لرزاده امین^۳، محمدجواد پسند^۴، سپیده فاضلی طاهریان^۴، امیررضا نورا^۵

۱. دانشجوی کارشناسی علوم تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه تغذیه سلولی مولکولی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. دانشجوی کارشناسی ارشد تغذیه ورزشی، دانشکده علوم تغذیه و رژیم درمانی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۴. دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۵. دانشجوی پزشکی عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۰۶

خلاصه

مقدمه: انجام مداخلاتی که ترکیب بدن و وضعیت متابولیک زنان مبتلا به سرطان پستان را بهبود بخشد، ضروری است، زیرا می‌تواند منجر به بهبود پیش‌آگهی این بیماران شود. رژیم غذایی کتوژنیک به‌عنوان درمان‌های تغذیه‌ای مکمل برای بیماران سرطانی پیشنهاد شده‌اند، این مطالعه مرور نظام‌مند با هدف تعیین اثر رژیم کتوژنیک بر پیامدهای متابولیک، درمانی و کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مرور نظام‌مند جهت یافتن مقالات مرتبط، پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Medline، Science Direct، Embase، ISC، JSD، Magiran و Cochrane با کلید واژه‌های رژیم کم‌کربوهیدرات، محدودیت کربوهیدرات، رژیم کتوژنیک، سرطان پستان، تومور پستان و نئوپلازم پستان به زبان‌های فارسی و انگلیسی تا نوامبر ۲۰۲۲ مورد جستجو قرار گرفتند.

یافته‌ها: پنج مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که بیماران مبتلا به سرطان پستان با پیروی از رژیم کتوژنیک، پیشرفت‌های قابل توجهی در عملکردهای عاطفی و اجتماعی، کاهش علائم بیماری و بهبود بیومارکرهای سلامت متابولیک (کراتینین، تری‌گلیسیرید، انسولین و فاکتورهای رشد شبه انسولین-I) داشتند.

نتیجه‌گیری: پیروی طولانی‌مدت از رژیم کتوژنیک می‌تواند منجر به کاهش وزن، کاهش اندازه تومور، بهبود کیفیت زندگی، بهبود فاکتورهای التهابی، ترکیب بدن، مقاومت به انسولین و اختلالات چربی خون در بیماران مبتلا به سرطان پستان شود. انجام کارآزمایی‌های بالینی بیشتر برای تعیین اثرات رژیم کتوژنیک بر این عوامل متابولیک، درمانی و کیفیت زندگی در زنان مبتلا به سرطان پستان پیشنهاد می‌شود.

کلمات کلیدی: رژیم کتوژنیک، رژیم کم‌کربوهیدرات، سرطان پستان، محدودیت کربوهیدرات

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر غزاله اسلامیان؛ دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۲۲۳۵۷۴۸۳؛ پست الکترونیکی: gh.eslamian@sbmu.ac.ir



مقدمه

سرطان پستان، مانند سایر سرطان‌ها به دلیل آسیب به DNA و جهش‌های ژنتیکی ایجاد می‌شود که با تقسیم و رشد غیرطبیعی سلول‌ها و یا حتی با تهدید بافت‌های اطراف آن همراه است (۱). این رشد غیرطبیعی، در غدد تولیدکننده شیر (لوبول‌ها) و یا در مجاری که لوبول‌ها را به نوک پستان مرتبط می‌کنند (داکت)، ایجاد می‌شود (۲). بر اساس آخرین گزارش منتشر شده از رصدخانه جهانی سرطان (GCO)^۱ در سال ۲۰۲۰، سرطان پستان با حدود ۲/۳ میلیون مورد جدید، یکی از شایع‌ترین و پنجمین علت مرگومیر ناشی از سرطان‌ها است (۳). همچنین، سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در بین زنان ایرانی است (۴). سرطان پستان یک بیماری چندعلتی است و از تعامل فاکتورهای ژنتیکی، متابولیکی و محیطی ایجاد می‌شود. عوامل خطر این سرطان دامنه وسیعی از عوامل خطر از سطح مولکولی تا اجتماعی را دربر می‌گیرد که تأثیرگذاری آن‌ها در جوامع مختلف، متفاوت گزارش شده است (۵).

درمان سرطان پستان، طبیفی از روش‌ها از درمان‌های غیراختصاصی مانند شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و جراحی تا درمان‌های اختصاصی را دربر می‌گیرد. هر بیمار بر اساس ژنوتیپ خاص پاسخ منحصری به درمان نشان می‌دهد (۶). سن، وضعیت یائسگی، نوع سرطان و میزان پیشرفت آن، سایر بیماری‌های زمینه‌ای و عوامل محیطی به‌ویژه نوع تغذیه، بر پیامدهای درمانی سرطان پستان تأثیرگذار است (۷). یافته‌های مطالعات پیشین نشان می‌دهد، نوع رژیم غذایی افراد می‌تواند در پیشگیری از عود مجدد سرطان پستان نقش مهمی داشته باشد (۸). در این راستا، درصد زیادی از زنان مبتلا، علاقه‌مند به دریافت توصیه‌هایی برای رژیم غذایی سالم در طول درمان هستند. یکی از رژیم‌های غذایی که در سال‌های اخیر برای درمان و کنترل تومورهای مقاوم به درمان مورد مطالعه قرار گرفته است، رژیم غذایی کتوژنیک است (۹).

سطوح بالای گلوکز خون ناشتا، چاقی و توده عضلانی پایین در اکثر بیماران مبتلا به سرطان پستان که به

تازگی تشخیص داده شده‌اند، گزارش شده است. این پیامدها ممکن است در طی رادیو و شیمی‌درمانی تشدید شود (۱۰). با توجه به اینکه سلول‌های سرطان پستان توسط انسولین و برخی آدیپوکین‌ها تحریک می‌شوند، در برابر محدودیت گلوکز آسیب‌پذیر هستند (۱۰)، بنابراین به‌نظر می‌رسد رژیم غذایی کتوژنیک بتواند به درمان مبتلایان به سرطان پستان کمک کند.

رژیم غذایی کتوژنیک یک رژیم غذایی پرچرب، کم‌کربوهیدرات با پروتئین متوسط است که با سایر رژیم‌های غذایی متداول بسیار متفاوت است (۱۱). بسیاری از منابع غذایی از جمله میوه‌ها، سبزی‌ها، نان، غلات و لبنیات غنی از کربوهیدرات هستند. در رژیم کتوژنیک، کربوهیدرات‌ها از همه منابع به شدت محدود می‌شود و با هدف حفظ کربوهیدرات کمتر از ۵۰ گرم در روز تنظیم می‌شود (۱۱). رژیم کتوژنیک، منشأ سوخت بدن را از کربوهیدرات‌ها به چربی تغییر می‌دهد (۱۲). این رژیم غذایی با فعال کردن پروتئین کیناز فعال آدنوزین مونوفوسفات (AMPK)^۲ گلیکولیز هوازی را مهار می‌کند و در نتیجه می‌تواند تکثیر، تهاجم و مهاجرت تومور را سرکوب کند. بنابراین احتمالاً با ایجاد یک محیط متابولیک نامطلوب برای سلول‌های سرطانی می‌تواند به‌عنوان یک روش کمک‌درمانی برای بیماران مبتلا به سرطان در نظر گرفته شود (۱۳). در سال‌های اخیر، مطالعات پیش‌بالینی و بالینی، نقش رژیم کتوژنیک را به‌عنوان یک درمان کمکی بر اثربخشی شیمی‌درمانی و رادیوتراپی در بیماران سرطانی ارزیابی کرده‌اند (۱۱). اگرچه مطالعات بالینی محدودی در مورد اثربخشی رژیم‌های کتوژنیک بر پیامدهای متابولیک و درمانی بیماران مبتلا به سرطان پستان وجود دارد، برخی از مطالعات حیوانی و گزارش‌های موردی اثربخشی رژیم کتوژنیک را در درمان سرطان پستان تأیید کرده‌اند. بر اساس یافته‌های یک مطالعه تجربی، رژیم غذایی کتوژنیک منجر به ایجاد کتوز، کاهش انسولین سرم، افزایش اثر راپامایسین، کاهش رشد تومور و افزایش بقاء در مدل موش سرطان پستان شد (۱۴).

² adenosine monophosphate—activated protein kinase

¹ The Global Cancer Observatory

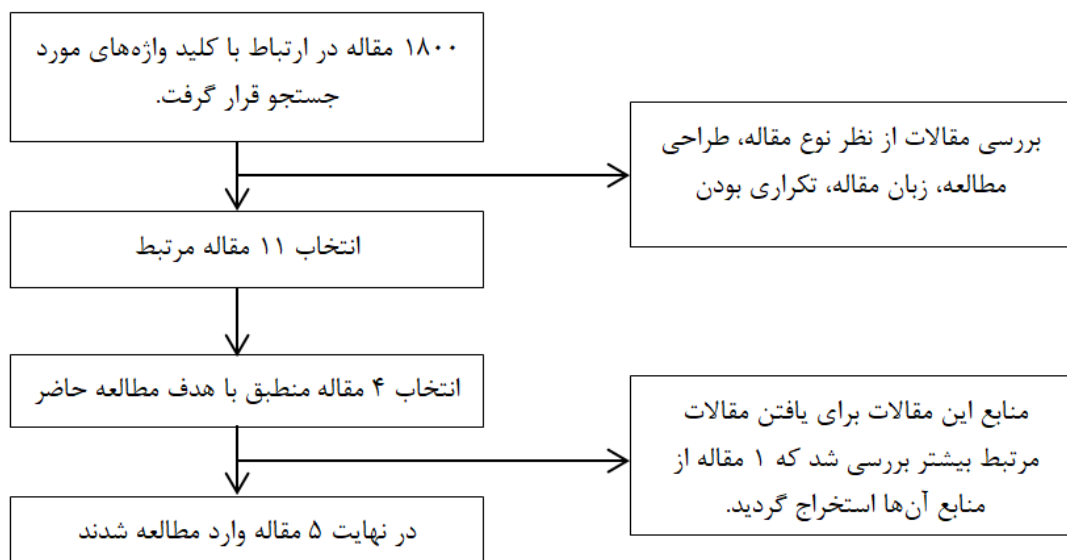
(low carbohydrate diet OR very low carbohydrate diet OR VLCD OR carbohydrate restriction OR carbohydrate-restricted OR Ketogenic diet OR KD OR keto OR Atkins OR carbohydrate) AND (breast cancer OR breast Neoplasms OR breast tumor)

بر اساس این جستجو، نتایج به مطالعات انسانی با طراحی کارآزمایی بالینی یا شبه تجربی و انگلیسی زبان محدود شد و ۸۱ مقاله تا نوامبر ۲۰۲۲ به دست آمد. مطالعات پره کلینیکال، مقالات مروری، گزارش موردی، نامه به سردبیر، نتایج کنفرانس‌ها و کتاب‌ها و مقالات غیرانگلیسی زبان که در مجموع تعداد ۷۰ بود، از این مرور نظام‌مند خارج و مطالعات به مقالات مبتنی بر هدف این مرور نظام‌مند محدود شد. از این بین، ۴ مقاله که اثر رژیم کتوژنیک را بر پیامدهای درمانی و کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به سرطان پستان بررسی کرده بودند، انتخاب شدند. همچنین منابع این مقالات نیز مورد بررسی قرار گرفت که ۱ مقاله مرتبط نیز با این روش استخراج شد. در نهایت ۵ مقاله به صورت کامل مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۱). مشخصات مقالات مورد بررسی در جدول ۱ ارائه شده است.

بنابراین انجام مداخلاتی که ترکیب بدن و سلامت متابولیک زنان مبتلا به سرطان پستان را بهبود بخشد، ضروری است، زیرا می‌تواند پیش‌آگهی این بیماران را بهبود بخشد. با توجه به اینکه مطالعه مروری محدودی با هدف تعیین اثرات رژیم غذایی کتوژنیک بر پیامدهای متابولیک و درمانی سرطان پستان انجام شده است، مطالعه حاضر با این هدف انجام شد تا به این سؤال پاسخ دهد که آیا این رژیم غذایی با تغییر متابولیسم می‌تواند در کنترل سرطان پستان مؤثر باشد؟.

روش کار

این مطالعه مرور نظام‌مند، بر اساس چک‌لیست PRISMA صورت گرفت. به منظور شناسایی مطالعات انجام شده با هدف تعیین اثرات رژیم کتوژنیک بر پیامدهای سرطان پستان، ابتدا جستجوی کلید واژه‌ها توسط ۴ نفر به صورت مجزا، بر اساس استراتژی زیر در پایگاه‌های اطلاعاتی انگلیسی و فارسی زبان Google Scholar, Embase, Medline, Science Direct, Magiran, ISC, SID و Cochrane انجام شد و در صورت اختلاف نظر با نفر پنجم و ششم مشورت شد.



شکل ۱- دیاگرام نحوه ورود مقالات به مطالعه

¹ Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses

جدول ۱- ویژگی‌های مقالات مورد بررسی

نویسنده/ سال انتشار	نوع پژوهش	هدف پژوهش	تعداد نمونه	اجرای مداخله	نتایج
خدابخشی و همکاران (۲۰۲۱) (۱۵)	کارآزمایی بالینی	تعیین اثرات درمانی رژیم کتوژنیک در طول شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا به پیشرفت موضعی و سرطان پستان متاستاتیک	۳۰ نفر رژیم کتوژنیک و ۳۰ نفر رژیم استاندارد	اجرای رژیم کتوژنیک به مدت ۹۰ روز متوالی همزمان با ۱۲ هفته اول شیمی‌درمانی؛ تجویز رژیم کتوژنیک مبتنی بر تری‌گلیسیرید با زنجیر متوسط (MCT) شامل ۶٪ انرژی از کربوهیدرات، ۱۹٪ انرژی از پروتئین، ۲۰٪ انرژی از MCT، ۵۵٪ انرژی از چربی؛ تجویز تدریجی MCT برای کاهش خطر عوارض جانبی؛ تجویز رژیم استاندارد برای گروه کنترل شامل ۵۵٪ انرژی از کربوهیدرات، ۱۵٪ انرژی از پروتئین و ۳۰٪ انرژی از چربی	کاهش قابل توجه در دریافت کالری در رژیم غذایی کتوژنیک؛ کاهش TNF- α در گروه رژیم کتوژنیک؛ افزایش IL10 در گروه رژیم کتوژنیک؛ کاهش قابل توجه TNM و IGF1 در گروه رژیم کتوژنیک؛ کاهش انسولین و انسولین سرم تنظیم شده بهتر در گروه رژیم کتوژنیک در مدت ۱۲ هفته؛ کاهش اندازه تومور در گروه رژیم کتوژنیک
خدابخشی و همکاران (۲۰۲۰) (۱۶)	کارآزمایی بالینی	تعیین اثرات مفید، ایمنی و تحمل رژیم کتوژنیک بر ترکیب بدن و پارامترهای خونی و بقاء در طول شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان	۳۰ نفر رژیم کتوژنیک و ۳۰ نفر رژیم استاندارد	تجویز رژیم کتوژنیک مبتنی بر MCT شامل ۶٪ انرژی از کربوهیدرات، ۱۹٪ انرژی از پروتئین، ۲۰٪ انرژی از MCT، ۵۵٪ انرژی از چربی به مدت ۹۰ روز؛ تجویز ۵۰۰ میلی‌لیتر روغن MCT هر ۲ هفته و به صورت تدریجی؛ تجویز رژیم استاندارد برای گروه کنترل شامل ۵۵٪ انرژی از کربوهیدرات، ۱۵٪ انرژی از پروتئین و ۳۰٪ انرژی از چربی	کاهش قابل توجه قندخون ناشتا در گروه رژیم کتوژنیک؛ افزایش سطوح سرمی اجسام کتون در گروه رژیم کتوژنیک؛ افزایش اندک سطوح کلسترول در گروه رژیم کتوژنیک؛ بهبود پارامترهای بیوشیمیایی و ترکیب بدن به نفع درمان بیماری؛ کاهش درصد چربی، شاخص توده بدنی و وزن بدن در گروه رژیم کتوژنیک
کامبر و همکاران (۲۰۲۱) (۱۷)	شبه تجربی	تعیین اثرات رژیم کتوژنیک و کم کربوهیدرات بر کیفیت زندگی، عملکرد فیزیکی، ترکیب بدن و زنان مبتلا به سرطان پستان	۷۶ نفر رژیم کم کربوهیدرات، ۲۰ نفر رژیم کتوژنیک، ۲۵ نفر رژیم استاندارد	گروه کم کربوهیدرات: ۳۰-۲۰٪ انرژی از کربوهیدرات، ۳۰-۲۰٪ انرژی از پروتئین، ۵۰-۴۰٪ انرژی از چربی گروه کتوژنیک: ۴-۲٪ درصد انرژی از کربوهیدرات، ۱۸-۱۶٪ انرژی از پروتئین، ۸۵-۸۰٪ انرژی از چربی؛ گروه استاندارد: ۶۲-۵۲٪ انرژی از کربوهیدرات، ۱۷-۱۶٪ انرژی از پروتئین، ۲۸ تا ۳۱-۲۸٪ انرژی از چربی؛ افزایش عملکرد فیزیکی در همه گروه‌ها؛ آشنایی بیماران با اهداف و روش‌های مطالعه؛ آموزش بیماران در محاسبه، پخت‌وپز و پیروی از رژیم؛ تجویز رژیم غذایی استاندارد برای گروه کنترل؛ غربالگری افراد با پرسشنامه	بهبود چشمگیر کیفیت زندگی در گروه رژیم کم کربوهیدرات؛ بهبود پارامترهای متابولیک در گروه رژیم کم کربوهیدرات؛ کاهش ضریب تنفسی در گروه رژیم کتوژنیک؛ بهبود عملکرد عاطفی و بی‌خوابی در گروه رژیم کتوژنیک؛ کاهش قابل توجه انسولین و گلوکز در گروه رژیم کم کربوهیدرات؛ کاهش قابل توجه LDL و تری‌گلیسیرید در گروه رژیم کم کربوهیدرات؛ کاهش قابل توجه پارامترهای کبدی در گروه رژیم کم کربوهیدرات؛ کاهش کراتینین و اسید اوریک در گروه رژیم کم کربوهیدرات
کلمنت و همکاران (۲۰۲۰) (۱۰)	شبه تجربی	تعیین اثرات رژیم کتوژنیک بر ترکیب بدن و فاکتورهای متابولیک در بیماران مبتلا به سرطان پستان	۲۹ نفر رژیم کتوژنیک و ۳۰ نفر رژیم استاندارد	گروه کتوژنیک: ۸۰-۷۵٪ از چربی، ۵۰ گرم کربوهیدرات در روز (در هر وعده ۱۰ گرم کربوهیدرات)، مصرف ۱۰ گرم مکمل MAP در روزهای رادیوتراپی؛ گروه استاندارد: ۳۵-۳۰٪ از چربی، مصرف غذاهای بدون پالایش با منبع گیاهی و کاهش چربی‌های حیوانی	افزایش بتا هیدروکسی بوتیرات در گروه کتوژنیک نسبت به استاندارد؛ کاهش وزن، توده چربی، توده بدون چربی و توده عضلانی اسکلتی در گروه کتوژنیک برخلاف گروه استاندارد؛ کاهش T3 بیشتر در گروه کتوژنیک
کلمنت و همکاران (۲۰۲۱) (۱۸)	شبه تجربی	تعیین اثرات رژیم کتوژنیک بر کیفیت زندگی و پارامترهای خونی در بیماران مبتلا به مراحل اولیه سرطان پستان	۲۹ نفر رژیم کتوژنیک و ۳۰ نفر رژیم استاندارد	گروه کتوژنیک: ۸۰-۷۵٪ از چربی، ۵۰ گرم کربوهیدرات در روز (در هر وعده ۱۰ گرم کربوهیدرات)، مصرف ۱۰ گرم مکمل MAP در روزهای رادیوتراپی؛ گروه استاندارد: ۳۵-۳۰٪ از چربی، مصرف غذاهای بدون پالایش با منبع گیاهی و کاهش چربی‌های حیوانی	کاهش اثرات جانبی درمان مانند خستگی، تهوع، استفراغ، درد دست، افت عملکرد عاطفی و اجتماعی و امید به آینده در گروه کتوژنیک؛ سطوح بالاتر بتا هیدروکسی بوتیرات در گروه کتوژنیک؛ کاهش بیشتر در تعداد پلاکت‌ها، لوکوسیت‌ها و گاما گلوبولین ترنسپیتیداز در گروه کتوژنیک نسبت به گروه استاندارد؛ کاهش بیشتر میزان کراتینین آزاد در گروه کتوژنیک نسبت به استاندارد

TNF: Tumor Necrosis Factor Alpha; IL10: Interleukin 10; TNM: Tumor Node Metastasis; IGF1: Insulin-like Growth Factor-1; LDL: - α Low-density Lipoprotein; MAP: Master Amino Acid Pattern; T3: Triiodothyronine

یافته‌ها

در مجموع ۵ مقاله با هدف این مرور نظام‌مند وارد

مطالعه شد که یافته‌های این مطالعه در جدول ۲ به‌طور

خلاصه گزارش شده است.

جدول ۲- میانگین تغییرات فاکتورهای بررسی شده در گروه رژیم کتوزنیک

مطالعات	یافته‌های تن‌سنجی	یافته‌های آزمایشگاهی	سایر یافته‌ها (حالات روانی و کیفیت زندگی، حجم تنفسی، عوارض، سمیت و ...)
خدابخشی و همکاران (۲۰۲۱) (۱۵)	سایز تومور (میلی‌متر): $\downarrow 27$	انسولین (میکرومول بر میلی‌لیتر): $\downarrow 3/3$ فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (IGF1) (نانوگرم بر میلی‌لیتر): $\downarrow 18$ فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α) (میکرومول بر میلی‌لیتر): $\downarrow 3/9$ اینترلوکین ۱۰ (IL10) (نانوگرم بر میلی‌لیتر): $\uparrow 2$ نرخ رسوب گلبول قرمز (ESR): $\uparrow 8/1$ پروتئین واکنشی C (CRP): $\uparrow 3$	
خدابخشی و همکاران (۲۰۲۰) (۱۶)	وزن (کیلوگرم): $\downarrow 6/3$ شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع): $\downarrow 2/5$	قندخون ناشتا (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): $\downarrow 15/9$ کتون (میلی‌مول بر لیتر): $0/91$ درصد چربی: $\downarrow 6/7$ آلانین ترانس آمیناز (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): $\downarrow 6$ آسپاراتات ترانس آمیناز (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): $\downarrow 7$ نیتروژن اوره خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): $\downarrow 2$ کروم (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): $\downarrow 0/09$	
کامرو و همکاران (۲۰۲۱) (۱۷)	وزن (کیلوگرم): $\downarrow 2/3$ شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع): $\downarrow 1/3$ توده چربی (FM) (کیلوگرم): $\downarrow 2/6$ توده چربی احشایی (Fat Visceral mass) (کیلوگرم): $\downarrow 1/3$ توده عضلانی اسکلتی (SMM) (کیلوگرم): $\downarrow 0/9$ توده عضلانی اسکلتی / توده چربی (SMM/ FM): $\uparrow 0/4$ تجزیه و تحلیل امیدانس بیوالکتریک (BIA) (توده سلولی بدن، BCM) (کیلوگرم): $\downarrow 1/4$ تجزیه و تحلیل امیدانس بیوالکتریک (BIA) (زاویه فاز الف، PA) (کیلوگرم): $\downarrow 0/06$ تراکم مواد معدنی استخوان (BMD) (گرم بر سانتی‌متر مربع): 0	تری‌گلیسیرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): $\uparrow 8$ کلسترول (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): $\downarrow 1$ HDL (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): $\downarrow 2$ LDL (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): $\uparrow 16$ گلوکز (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): $\uparrow 1$ کراتینین (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): $\downarrow 0/01$ نرخ فیلتراسیون گلومرولی (GFR) (میلی‌لیتر بر دقیقه): $\uparrow 8/5$ اوریک اسید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): 0 نیتروژن اوره خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): $\uparrow 2$ الکانین فسفاتاز (واحد استاندارد بر لیتر): $\uparrow 1$ آسپاراتات ترانس آمیناز (واحد استاندارد بر لیتر): $\uparrow 1$ CRP (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): $\uparrow 0/12$ هورمون محرک تیروئید (TSH) (میلی‌گرم بر لیتر): $\uparrow 0/1$ انسولین (میکرومول بر میلی‌لیتر): $\downarrow 0/6$ IGF1 (نانوگرم بر میلی‌لیتر): $\downarrow 0/1$ HOMA-IR: $\downarrow 0/1$	امتیاز کیفیت زندگی: $\uparrow 8/3$ عملکرد فیزیکی: $\uparrow 13/3$ عملکرد عاطفی: $\uparrow 20/9$ عملکرد شناختی: $\uparrow 8/3$ عملکرد اجتماعی: 0 عملکرد در نقش‌ها: $\uparrow 8/3$ خستگی: $\downarrow 22/2$ درد: $\downarrow 8/3$ تنگی نفس: 0 بی‌خوابی: $\downarrow 33/4$ حالت تهوع/ استفراغ: 0 اشتها: 0 یبوست: 0 اسهال: 0 ضریب تنفسی: $\downarrow 0/07$ حجم اکسیژن: $\uparrow 5/5$ قدرت آستانه: $\uparrow 4$ حداکثر قدرت: $\downarrow 1$ زمان خستگی (TEE) (دقیقه): $\downarrow 0/16$ لاکتات (میلی‌مول بر لیتر): $\uparrow 0/7$
کلمنت و همکاران (۲۰۲۰)	وزن (کیلوگرم): $\downarrow 2/7$ توده چربی (کیلوگرم): $\downarrow 1/2$	بناهی‌دروکسی بوتیرات (میلی‌مول بر لیتر): $\uparrow 0/2$ انسولین (میکرومول بر میلی‌لیتر): $\uparrow 2/3$	امتیاز کیفیت زندگی: $\uparrow 8/3$

↑۸/۳ وضعیت سلامت جهانی: • عملکرد عضلانی: ↑۱۶/۶ عملکرد در نقش‌ها: ↑۱۶/۷ عملکرد احساسی: • عملکرد شناختی: ↑۱۶/۶ عملکرد اجتماعی: خستگی: ↑۱۱/۱ • تهوع و استفراغ: درد: ↓۱۶/۶ بی‌خوابی: ↓۳۳/۳۴ • کاهش اشتها: • بی‌وست: • اسهال: • مشکلات اقتصادی: ↑۳/۹ کیفیت زندگی: تصویر بدنی: ↑۸/۳ امید به آینده: ↑۳۳/۴ عوارض درمان: ↓۰/۱ نشانه‌های پستان: ↑۱۲/۵ علائم بازو: ↓۲/۸ عوارض سمیت پوستی: ↓۰/۲۵ (میانگین ۷/۲۵ در گروه کتوزنیک در مقابل ۷/۵ در گروه استاندارد)	تعداد اریتروسیت‌ها: ↑۰/۲ تعداد لوکوسیت: ↓۰/۹ تعداد پلاکت: ↓۳۰ آسپاراتات ترنس آمیناز (واحد بر لیتر): ↓۱ آلانین ترانس آمیناز (واحد بر لیتر): • گاما گلوتامات ترنس پپتیداز (واحد بر لیتر): ↓۸ آلبومین (گرم بر دسی‌لیتر): ↓۰/۰۲ کراتینین (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): ↓۰/۰۶ نیترژن ادرار (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): ↑۰/۵ (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): ↓۰/۳۴ کلسترول کل (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): ↓۵ HDL (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): ↓۳ LDL (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): ↓۶/۱ تری‌گلیسیرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): ↓۳۲ Hb A1C (درصد) (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): ↓۰/۱ پروتئین فاز التهابی (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): ↓۰/۴ IGF1 (نانوگرم بر دسی‌لیتر): ↓۲۲ انسولین (میلی‌واحد بر لیتر): ↓۱ T3 (پیکوگرم بر میلی‌لیتر): ↓۰/۳۵ T4 (نانوگرم بر دسی‌لیتر): ↑۰/۰۶ TSH (میلی‌واحد بر لیتر): ↓۰/۰۴ گلوکز (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر): ↑۳ بنا هیدروکسی بوتیرات (میلی‌مول بر لیتر): ↑۰/۴۱	(۱۰) توده بدون چربی (کیلوگرم): ↓۱/۵ توده ماهیچه اسکلتی (کیلوگرم): ↓۱/۱ فاز زاویه: ↓۰/۲۵ آب خارج سلولی (لیتر): ↓۰/۲ آب داخل سلولی (لیتر): ↓۰/۹ آب کل بدن (لیتر): ↓۱/۱	کلمنت و همکاران (۲۰۲۱) (۱۸)
---	---	--	-----------------------------

IGF1: Insulin-like Growth Factor-1; α -TNF: Tumor Necrosis Factor Alpha; IL10: Interleukin 10; ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate; CRP: C-reactive Protein; LDL: Low-density Lipoprotein; HDL: High-density Lipoprotein; GFR: Glomerular Filtration Rate; TSH: Thyroid-stimulating Hormone; HOMA_IR: Homeostatic Model Assessment Of Insulin Resistance Index: $9/1_{9/2}$ = Early Insulin Resistance; TEE: Time To Exhaustion; FM: Fat Mass; SMM: Skeletal Muscle Mass; BCM: Body Cell Mass, PA: Phase Angle Alpha, BMD: Bone Mineral Density; T3: Triiodothyronine; T4: Thyroxine

روش تصادفی‌سازی به نسبت ۱:۱ در دو گروه مداخله (۳۰ نفر) و کنترل (۳۰ نفر) تقسیم شدند. مطالعه با رژیم غذایی کتوزنیک مبتنی بر تری‌گلیسیرید با زنجیره متوسط (MCT)^۱ آغاز شد. درصد درشت مغذی‌های این رژیم غذایی شامل ۶٪ انرژی از کربوهیدرات، ۱۹٪ انرژی از پروتئین، ۲۰٪ انرژی از MCT و ۵۵٪ انرژی از چربی بود. بیماران برای انطباق با رژیم و عوارض جانبی

در مطالعه خدابخشی و همکاران (۲۰۲۱) که با هدف تعیین اثرات درمانی رژیم غذایی کتوزنیک در بیماران مبتلا به پیشرفت موضعی و متاستاتیک سرطان پستان در دوران شیمی‌درمانی مقاله‌ای انجام شد، ۸۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان پیشرفته و متاستاتیک بین ۷۰-۱۸ سال، تشخیص بدخیمی با بیوپسی و تحت درمان با شیمی‌درمانی به مدت حداقل ۳ ماه، برای ۱۲ هفته مورد مداخله قرار گرفتند. بیماران با استفاده از

¹ Medium-Chain Triglyceride

احتمالی تحت پیگیری قرار گرفتند. به بیماران گروه مداخله ۵۰۰ میلی‌لیتر روغن MCT داده شد. در ابتدا و هفته ۱۲، نمونه خون ناشتا برای ارزیابی انسولین و فاکتورهای رشد و التهابی گرفته شد. سونوگرافی برای بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته موضعی و سی تی اسکن یا ام آر آی برای بیماران مبتلا به بیماری متاستاتیک در بدو بستری و در هفته ۱۲ انجام شد. ۷۵٪ بیماران در گروه رژیم غذایی کتوژنیک، کارآزمایی را تکمیل کردند. در گروه مداخله، سطوح $TNF-\alpha$ در طول مطالعه از $21/9 \pm 8/8$ به $18 \pm 8/6$ میکرومول بر میلی‌لیتر کاهش یافت ($p < 0/001$). در گروه مداخله، سطح پلاسمایی $IL-10$ به‌طور قابل توجهی از $9/1 \pm 4/4$ به $11/1 \pm 4/7$ نانوگرم بر میلی‌لیتر افزایش یافت ($p < 0/001$). همچنین، در گروه مداخله در پایان مطالعه، کاهش قابل توجه در سطوح انسولین و $IGF-1$ در مقایسه با ابتدای مطالعه (به ترتیب $p = 0/03$ و $p = 0/02$) مشاهده شد. در گروه مداخله، میزان کاهش اندازه تومور (۲۷ میلی‌متر) بیشتر از گروه کنترل (۶ میلی‌متر) بود ($p < 0/01$). کاهش قابل توجه در شاخص TNM^4 در گروه رژیم غذایی کتوژنیک نسبت به گروه کنترل گزارش شد ($p < 0/01$). این مطالعه اثرات درمانی متابولیکی رژیم غذایی کتوژنیک را بر کاهش $TNF-\alpha$ و انسولین و افزایش $IL-10$ همراه با کاهش اندازه تومور و کاهش پیشرفت در بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشرفته موضعی نشان داد (۱۵).

در مقاله دیگر خدابخشی و همکاران (۲۰۲۰) که اثرات رژیم کتوژنیک را بر ترکیب بدن و پارامترهای خونی و بقاء در طول شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان بررسی کردند، ۶۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان پیشرفته و متاستاتیک موضعی و تحت شیمی‌درمانی به مدت ۳ ماه مورد مداخله قرار گرفتند. بیماران با استفاده از روش تصادفی‌سازی به نسبت ۱:۱ انتخاب شدند. مطالعه با رژیم غذایی کتوژنیک مبتنی بر MCT آغاز شد. درصد درشت مغذی‌های این رژیم

غذایی شامل ۶٪ انرژی از کربوهیدرات، ۱۹٪ انرژی از پروتئین، ۲۰٪ انرژی از MCT و ۵۵٪ انرژی از چربی بود. بیماران از نظر رعایت و عوارض احتمالی تحت پیگیری قرار گرفتند. به بیماران گروه مداخله، ۵۰۰ میلی‌لیتر روغن MCT داده شد. قبل از شروع شیمی‌درمانی، وزن بدن، شاخص توده بدنی (BMI)^۵ و توده چربی توسط آنالیز ترکیب بدن (BIA)^۶ اندازه‌گیری شد. پارامترهای بیوشیمیایی سرم و ترکیب بدن در ابتدا، هر ۳ هفته و پایان مطالعه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. انطباق و ایمنی رژیم کتوژنیک نیز به‌صورت هفتگی بررسی شد. شاخص آسپاراتات ترانس آمیناز (AST)^۷ در گروه مداخله در طول مطالعه از 24 ± 10 به 19 ± 6 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر ($p = 0/04$) کاهش یافت. در گروه مداخله سطح کروم در طول مطالعه از $0/86 \pm 0/15$ به $0/77 \pm 0/09$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر کاهش یافت ($p < 0/001$). در هر دو گروه مداخله و کنترل سطح نیتروژن اوره خون (BUN)^۸ کاهش یافت، اما این کاهش در گروه کنترل از $13/9 \pm 3$ به 16 ± 4 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود ($p = 0/04$) و در مقایسه با گروه مداخله کاهش بیشتری یافته بود. قندخون ناشتا (FBS)^۹ در گروه مداخله به‌طور قابل توجهی (از $100/4 \pm 11/8$ به $84/5 \pm 11$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) کاهش یافت ($p < 0/001$). همچنین در گروه مداخله در پایان مطالعه، افزایش قابل توجه سطوح سرمی اجسام کتون مشاهده شد ($0/92 - 0/007$ ، $p < 0/001$). کاهش معناداری در شاخص توده بدنی، وزن بدن و درصد چربی در گروه رژیم غذایی کتوژنیک در مقایسه با گروه کنترل گزارش شد ($p < 0/001$). بقای کلی در گروه رژیم کتوژنیک در مقایسه با گروه کنترل در بیماران بیشتر بود ($p = 0/04$) (۱۶).

در مطالعه کامرر و همکاران (۲۰۲۱) که با هدف بررسی اثرات رژیم کتوژنیک و کم‌کربوهیدرات بر کیفیت زندگی، عملکرد فیزیکی، ترکیب بدن و سلامت متابولیک در زنان مبتلا به سرطان پستان انجام شد؛

⁵ Body Mass Index

⁶ Bioelectrical Impedance Analysis

⁷ Aspartate Transaminase

⁸ Blood Urea Nitrogen

⁹ Fasting Blood Sugar

¹ Tumor Necrosis Factor Alpha; α -TNF

² Interleukin 10; IL-10

³ Insulin-like Growth Factor-1

⁴ Tumor Node Metastasis

تنفسی در هر دو گروه رژیم کم‌کربوهیدرات و رژیم استاندارد ثابت باقی ماند. در پایان مطالعه کیفیت زندگی کلی به‌طور قابل توجهی بهبود یافت ($p < 0/004$). گروه رژیم کتوزنیک همچنین در عملکرد عاطفی ($p < 0/006$) و بی‌خوابی ($p < 0/001$) به بهبودهایی دست یافتند که منجر به تفاوت‌های قابل توجهی بین سه گروه در هفته ۲۰ مطالعه شد. در گروه رژیم کم‌کربوهیدرات در پایان مطالعه افزایش سطح GFR و همچنین کاهش قابل توجه در سطح کراتینین و اسید اوریک ($p = 0/008$) در مقایسه با ابتدای مطالعه مشاهده شد. سطح نیتروژن اوره در گروه رژیم کم‌کربوهیدرات و در گروه رژیم کتوزنیک ($p = 0/008$) به‌طور قابل توجهی افزایش یافت. در گروه رژیم کم‌کربوهیدرات، تغییرات قابل توجهی در پارامترهای کبدی مشاهده شد. آلکالین فسفاتاز و آسپارات ترانس آمیناز به‌ترتیب با میانگین ۴ و ۱ واحد استاندارد بر لیتر کاهش یافتند. در پایان مطالعه کیفیت زندگی، ترکیب بدن و عملکرد فیزیکی در گروه مداخله افزایش یافت. چشمگیرترین پیشرفت‌ها در کیفیت زندگی در گروه رژیم کم‌کربوهیدرات مشاهده شد. اکثر پارامترهای متابولیک به‌طور قابل توجهی در گروه رژیم کم‌کربوهیدرات بهبود یافت. در نتیجه، بر اساس این مطالعه هر دو رژیم کتوزنیک و کم‌کربوهیدرات برای بیماران مبتلا به سرطان پستان، ایمن و مفید هستند و می‌توانند در مرحله توان‌بخشی توصیه شوند (۱۷).

در مطالعه کلمنت و همکاران (۲۰۲۰) که با هدف تعیین اثرات رژیم کتوزنیک بر ترکیب بدن و فاکتورهای متابولیک در بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام شد، بیماران به دو گروه رژیم کتوزنیک و رژیم استاندارد تقسیم‌بندی شدند که شامل: گروه رژیم کتوزنیک ۲۹ نفر با محدوده سنی ۲۹-۷۸ سال و گروه رژیم استاندارد ۳۰ نفر با محدوده سنی ۲۵-۶۸ سال بودند. میانگین مدت مطالعه از زمان شروع رادیوتراپی تا پایان اندازه‌گیری‌ها ۳۵ روز بود که در گروه رژیم کتوزنیک ۴۷-۱۹ روز و در گروه رژیم استاندارد ۴۳-۱۸ روز بود. مطالعه با بررسی بیماران آغاز شد؛ به‌طوری‌که بیماران ناشتا و با مثانه خالی در همان روز

۱۵۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان بین ۶۹-۲۶ سال طی یک دوره ۱۴ ماهه مورد مداخله قرار گرفتند. بیماران زن مبتلا به سرطان پستان رژیم غذایی خود را انتخاب کردند و در مجموع ۲۹، ۹۲ و ۳۱ بیمار به‌ترتیب رژیم غذایی کتوزنیک، رژیم غذایی کم‌کربوهیدرات و رژیم غذایی استاندارد را شروع کردند. از این تعداد ۲۰، ۷۶ و ۲۵ نفر مداخله را تکمیل کردند. تجویز رژیم کم‌کربوهیدرات شامل ۳۰-۲۰٪ انرژی از کربوهیدرات، ۳۰-۲۰٪ انرژی از پروتئین، ۵۰-۴۰٪ انرژی از چربی، توصیه به مصرف ۵ واحد میوه یا سبزی در روز، خودداری از مصرف مواد غذایی غنی از کربوهیدرات یا نشاسته، افزودن پروتئین‌های گیاهی و حیوانی به رژیم غذایی، انتخاب منابع چربی سالم مانند روغن زیتون یا نارگیل به رژیم غذایی تجویز رژیم کتوزنیک شامل ۴-۲٪ انرژی از کربوهیدرات، ۱۸-۱۶٪ انرژی از پروتئین، ۸۵-۸۰٪ انرژی از چربی، توصیه به استفاده از منابع چربی سالم، انتخاب غذای اصلی غنی از چربی، افزودن میوه یا سبزیجات با قند کم در هر وعده، محاسبه نسبت کتوزنیک برای هر وعده غذایی بود. تجویز رژیم غذایی استاندارد شامل ۶۲-۵۲٪ انرژی از کربوهیدرات، ۱۷-۱۶٪ انرژی از پروتئین و ۳۱-۲۸٪ انرژی از چربی بود. اجرای برنامه توانبخشی چندوجهی درمانی بر اساس دستورالعمل ملی توانبخشی در سرطان پستان شامل مشاوره‌های روان‌شناسی، تکنیک‌های آرام‌سازی و تمرینات استقامتی و قدرتی ۲-۳ بار در هفته بود. همه ترکیبات غذایی بر اساس رژیم مدیترانه‌ای سالم با تأکید بر منابع چربی گیاهی بودند. کتوز روزانه در گروه کتوزنیک با استفاده از آزمایش ادرار ثبت شد. همچنین تجزیه و تحلیل رژیم غذایی میانگین دریافت انرژی و درشت‌مغذی‌ها بر اساس خاطرات غذایی محاسبه شد. داده‌های جمع‌آوری شده شامل کیفیت زندگی (QoL)، اسپیروارگومتری، ترکیب بدن و پارامترهای خون بودند. ضریب تنفسی در گروه رژیم غذایی کتوزنیک به $0/75 (0/83-0/65)$ کاهش یافت و به‌طور قابل توجه کمتر از ضریب تنفسی در گروه رژیم غذایی کم‌کربوهیدرات $(10 \times 4/4 = p)$ و گروه رژیم غذایی استاندارد $(10 \times 1/3 = p)$ بود. ضریب

دریافت برنامه رادیوترایی و نیز حدوداً یک هفته قبل از شروع رادیوترایی، برای بررسی‌های اولیه مورد ارزیابی قرار گرفتند. اندازه‌گیری‌ها شامل: وزن، ترکیب بدن به‌وسیله دستگاه آنالیز ترکیب بدن و آنالیزهای آزمایشگاهی شامل: شمارش سلول‌های خونی، شاخص-های متابولیک، آنزیم‌های کبدی، انسولین، IGF1، T3¹ و T4² آزاد بود. اندازه‌گیری وزن و ترکیب بدن به‌صورت هفتگی در طول رادیوترایی تکرار شد. به علاوه آنالیزهای آزمایشگاهی و تکمیل پرسشنامه کیفیت زندگی، یک بار در طول رادیوترایی و نیز در هفته آخر رادیوترایی انجام شد. در آخرین بررسی نیز هر بیمار یک پرسشنامه کوتاه و غیرمعتبر را تکمیل کرد که در آن از نوع رژیم غذایی سؤال می‌شد که شامل: دسته-های رژیم کتوژنیک، متعادل، کم‌کربوهیدرات و گیاه‌خواری، مصرف انواع مکمل و دارو و نوع و میزان ورزش در رادیوترایی بود. مداخلات رژیم غذایی در گروه رژیم کتوژنیک شامل: مشاوره‌هایی درباره رژیم کتوژنیک، پیشنهادهای غذایی و دستورهای پخت انواع غذاها بود. به علاوه ۸۰-۷۵٪ کالری از چربی‌ها دریافت می‌شد و میزان کربوهیدرات به ۵۰ گرم در روز و ۱۰ گرم در هر وعده کاهش پیدا کرد و نیز برای ۱۵ بیمار، رژیم کتوژنیک همراه ۱۰ گرم مکمل MAP³ داده شد که در روزهای پرتودرمانی، بلافاصله بعد از آن مصرف می‌کردند. افراد به مصرف غذای کامل شامل: پروتئین با کیفیت بالا از منابع حیوانی، غذاهای سرشار از مواد مغذی و اجتناب از مصرف غذاهای صنعتی و فرآوری شده (به‌جز روغن MCT)، اجتناب از مصرف روغن‌های گیاهی (به‌جز روغن زیتون و نارگیل)، مصرف غلات و حبوبات تشویق شدند و نیز مصرف لبنیات فقط در حد اعتدال و ترجیحاً به شکل کره، پنیر و محصولات تخمیری پیشنهاد شد. برای انطباق بیماران با رژیم کتوژنیک، بیماران می‌بایست به‌مدت ۲ روز دفترچه غذایی خود را تکمیل می‌کردند و نیز میزان استواسات و کتون بادی‌های ادرار را اندازه‌گیری و در آن یادداشت می‌کردند. علاوه بر این کتون بادی و گلوکز خون

به‌صورت هفتگی و بعد از انجام آنالیز ترکیب بدن اندازه‌گیری می‌شد. به بیماران در گروه رژیم استاندارد، هیچ توصیه خاصی داده نشد، با این حال بیماران می‌توانستند مشاوره رژیم غذایی درخواست کنند که توسط ۴ بیمار درخواست شده بود. به این افراد تنها توصیه‌های استاندارد بر اساس انجمن تغذیه آلمان داده شده بود که شامل: مصرف بیشتر غذاهای بدون پالایش با منبع گیاهی (به‌ویژه غلات، سبزیجات و میوه‌ها)، محدود کردن چربی به ۳۵-۳۰٪ در روز و تأکید بر کاهش مصرف چربی‌های حیوانی بود. در زمان رادیوترایی، میانگین و میانه غلظت بتا هیدروکسی بوتیرات در بیماران گروه رژیم کتوژنیک به‌ترتیب ۰/۷۲ و ۰/۴۹ میکرومول بر لیتر بود که به‌طور قابل توجهی بیشتر از گروه رژیم استاندارد (میانه و میانگین به‌ترتیب ۰/۰۶ و ۰/۱۳ میکرومول بر لیتر) بود. در گروه رژیم استاندارد، میانگین افزایش وزن، توده چربی، توده بدون چربی و توده عضلانی اسکلتی به‌ترتیب (۱/۳±۰/۴) کیلوگرم، (۰/۱۳±۰/۱۳) کیلوگرم، (۰/۳±۰/۱۲) کیلوگرم و (۰/۱۵±۰/۱۳) کیلوگرم بود. درحالی‌که بیماران در گروه رژیم کتوژنیک به‌طور متوسط ۲/۲±۲/۹ از کیلوگرم وزن بدن، ۲/۳±۱/۷ کیلوگرم از توده چربی، ۱/۳-۰/۶ کیلوگرم از توده بدون چربی و ۰/۸±۰/۸ کیلوگرم از توده عضلانی اسکلتی کاهش پیدا کرد. همچنین در اندازه‌گیری دوم در گروه رژیم کتوژنیک، توده بدون چربی ۰/۸±۱/۲ کیلوگرم و توده عضلانی اسکلتی ۰/۴±۰/۹ کیلوگرم کاهش داشت. میزان T3 در گروه رژیم کتوژنیک ۰/۲۵±۰/۲۵ پیکوگرم در میلی‌لیتر (p=۰/۳۱۰) و در گروه رژیم استاندارد، ۰/۰۷±۰/۰۵ پیکوگرم در میلی‌لیتر (p=۰/۳۱۰) کاهش یافت. از نظر کیفیت زندگی، در ابتدای مطالعه در هر دو گروه یکسان بود و در پایان مطالعه نیز تفاوت قابل توجهی بین دو گروه رژیم کتوژنیک و استاندارد وجود نداشت (۱۰).

در مطالعه کلمنت و همکاران (۲۰۲۱) که در مجموع بر روی ۵۹ نفر مشتمل بر ۲۹ نفر در گروه رژیم کتوژنیک و ۳۰ نفر در گروه رژیم استاندارد با هدف تعیین اثرات رژیم کتوژنیک بر کیفیت زندگی و پارامترهای خونی در

¹ Triiodothyronine

² Thyroxine

³ Master Amino Acid Pattern

بیماران مبتلا به مراحل اولیه سرطان پستان انجام شد، اندازه‌گیری‌های اولیه شامل: وزن، ترکیب بدن به روش آنالیز ترکیب بدن و نیز فاکتورهای خونی بود که اندازه‌گیری وزن و ترکیب بدن پیش از رادیوتراپی انجام و به صورت هفتگی تکرار شد و نیز فاکتورهای خونی، یک‌بار و همچنین در پایان رادیوتراپی انجام شد. به‌علاوه در گروه رژیم کتوزنیک، بتا هیدروکسی بوتیرات و غلظت گلوکز نیز به صورت هفتگی سنجیده شد. طول مدت مطالعه وابسته به مدت رادیوتراپی در گروه‌های مختلف، متفاوت بود. مداخلات رژیم غذایی در گروه رژیم کتوزنیک شامل: مشاوره‌هایی درباره رژیم کتوزنیک، پیشنهادهای غذایی و دستورهای پخت انواع غذاها بود. به‌علاوه ۸۰-۷۵٪ کالری از چربی‌ها دریافت می‌شد و میزان کربوهیدرات به ۵۰ گرم در روز و ۱۰ گرم در هر وعده کاهش پیدا کرد. همچنین برای ۱۵ بیمار، رژیم کتوزنیک همراه ۱۰ گرم مکمل MAP داده شد که در روزهای پرتودرمانی، بلافاصله بعد از آن مصرف می‌کردند. افراد به مصرف غذای کامل شامل: پروتئین با کیفیت بالا از منابع حیوانی، غذاهای سرشار از مواد مغذی و اجتناب از مصرف غذاهای صنعتی و فرآوری شده (به‌جز روغن MCT)، اجتناب از مصرف روغن‌های گیاهی (به‌جز روغن زیتون و نارگیل)، مصرف غلات و حبوبات تشویق شدند و نیز مصرف لبنیات فقط در حد اعتدال و ترجیحاً به شکل کره، پنیر و محصولات تخمیری پیشنهاد شد. برای انطباق بیماران با رژیم کتوزنیک، بیماران می‌بایست به مدت ۲ روز دفترچه غذایی خود را تکمیل می‌کردند و نیز میزان استواسات^۱ و کتون بادی‌های ادراری را اندازه‌گیری و در آن یادداشت می‌کردند. علاوه بر این کتون بادی و گلوکز خون به صورت هفتگی و بعد از انجام آنالیز ترکیب بدن اندازه‌گیری می‌شد. به بیماران در گروه رژیم استاندارد هیچ توصیه خاصی داده نشد. با این حال بیماران می‌توانستند مشاوره رژیم غذایی درخواست کنند که توسط ۴ بیمار درخواست شده بود. به این افراد تنها توصیه‌های استاندارد بر اساس انجمن تغذیه آلمان داده شده بود که شامل: مصرف بیشتر غذاهای

بدون پالایش با منبع گیاهی (به‌ویژه غلات، سبزیجات و میوه‌ها)، محدود کردن چربی به ۳۵-۳۰٪ در روز و تأکید بر کاهش مصرف چربی‌های حیوانی بود. در هر دو گروه، ویژگی‌های شناختی، تومور و درمان تفاوت قابل توجهی مشاهده نشد. از نظر کیفیت زندگی، تفاوت قابل توجهی وجود نداشت و تنها تفاوت در نمره بی‌خوابی بود که در ابتدای مطالعه این نمره در گروه رژیم کتوزنیک بالاتر بود، اما در پایان بهبود قابل توجهی پیدا کرده بود. به‌علاوه در گروه رژیم کتوزنیک بهبود قابل ملاحظه‌ای از نظر کاهش اثرات جانبی درمان شامل: خستگی، تهوع، استفراغ، عوارض سیستمیک، عملکرد عاطفی، عملکرد اجتماعی و امید به آینده مشاهده شد. در مقابل هیچ‌گونه بهبود نمره‌ای در گروه رژیم استاندارد مشاهده نشد و نیز ۲ نفر از بیماران در گروه رژیم کتوزنیک به بهبود علائم میگرن مزمن خود اشاره کردند. به‌طور کلی در گروه رژیم کتوزنیک، نمرات کیفیت زندگی و تصویر بدنی بالاتر بود و علائم درد در بازو و دست بیماران کاهش پیدا کرده بود. از نظر کاهش سمیت پوستی دارو، تفاوت قابل توجهی در هر دو گروه مشاهده نشد. از نظر پارامترهای خونی، تفاوتی به‌جز افزایش LDL^۲ و کلسترول در گروه رژیم کتوزنیک مشاهده نشد. بتا هیدروکسی بوتیرات (۰/۵۲-۰/۱۱، $p \leq 0/01$) در گروه رژیم کتوزنیک بالاتر بود، اما تغییر در گلوکز خونی مشاهده نشد. در هر دو گروه کاهش در تعداد پلاکت (۰/۲۷۶-۰/۴۳۹، $p \leq 0/01$)، لوکوسیت‌ها (۰/۴۳۰-۰/۸۳۴، $p \leq 0/01$) و گاما گلوتامیل ترانسپتیداز (۰/۱۸۴-۰/۱۹۲، $p \leq 0/01$) مشاهده شد که تغییرات گاما گلوتامیل ترانسپتیداز در گروه رژیم کتوزنیک به‌طور قابل توجهی از گروه رژیم استاندارد بیشتر بود. به‌علاوه میزان کراتینین (۰/۷۶-۰/۸۲، $p \leq 0/01$)، تری‌گلیسیرید (۷۶-۱۰۸، $p \leq 0/01$)، IGF1 (۱۷۵-۱۹۷، $p \leq 0/01$) و T3 آزاد (۳/۱۳-۲/۷۸، $p \leq 0/01$) در گروه رژیم کتوزنیک برخلاف گروه رژیم استاندارد کاهش یافت (۱۸).

² Low-density Lipoprotein

¹ Acetoacetate

بحث

در ۵ مطالعه‌ای که با هدف بررسی اثرات رژیم غذایی کتوژنیک بر پیامدهای متابولیک، درمانی و کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به سرطان پستان وارد این مطالعه شدند، به‌طور کلی نشانگرهایی شامل وزن بدن و شاخص نمایه توده بدنی، سایز تومور، اختلالات چربی سرم، توده چربی، مقاومت به انسولین و دیابت، آنزیم‌های کبدی و هورمون‌های تیروئیدی بررسی شدند. نتایج نشان داد رژیم غذایی کتوژنیک می‌تواند این فاکتورها را بهبود بخشد.

اثر رژیم غذایی کتوژنیک بر کاهش وزن و نمایه توده بدنی در مطالعه خدابخشی و همکاران (۲۰۲۰) (۱۶) مشاهده شد که همسو با مطالعه کامر و همکاران (۲۰۲۱) (۱۷) و مطالعه کلمنت و همکاران (۲۰۲۰) (۱۰) بود. به‌نظر می‌رسد که سرکوب گرلین در دوره کتوژنیک، افزایش سطح گلوکز و اسیدهای چرب در خون و نیز میزان کمتر آمیلین و لپتین و میزان اشتهای کاذب می‌تواند سبب کاهش وزن در نتیجه پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک شود (۱۹).

در مطالعه خدابخشی و همکاران (۲۰۲۱) (۱۵) مشاهده شد رژیم غذایی کتوژنیک می‌تواند موجب افزایش IL10 و کاهش TNF- α شود، به نظر می‌رسد که کاهش بیان IL10 با متاستاز در بیماران سرطانی همراه است (۲۰)، همچنین اثرات ضد تومورزایی IL10، با کاهش سنتز TNF- α مورد نیاز برای حفظ افزایش رگ‌زایی که با پیشرفت تومور همراه است، به‌طور قابل توجهی پذیرفته شده است (۲۱، ۲۲). TNF- α با افزایش بیان MiRNA-23b، MiRNA-27b و مهار بیان پروتئین‌های نیشارین موجب افزایش رشد و متاستاز سلول‌های سرطان پستان می‌شود (۲۳). در نتیجه پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک با فعال‌سازی PPAR γ موجب سرکوب بیان TNF- α می‌شود.

پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک در مطالعه خدابخشی و همکاران (۲۰۲۱) (۱۵) با کاهش میزان انسولین و IGF-1 همراه بود که همسو با مطالعات کامر و همکاران (۲۰۲۱) (۱۷)، کلمنت و همکاران (۲۰۲۰) (۱۰) و کلمنت و همکاران (۲۰۲۱) (۱۸) بود. سطوح

بالای انسولین ناشتا و IGF-1 مرگومیر را در بازماندگان سرطان پستان افزایش می‌دهد (۲۶-۲۴)، پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک قند خون ناشتا را تا ۲۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر کاهش داده و بتا هیدروکسی بوتیرات را افزایش می‌دهد (۲۷) و منجر به ایجاد اثرات بالینی مثبت در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌شود. رژیم کتوژنیک تأثیر قابل توجهی بر بیماران دیابتی دارد، به‌ویژه، کاهش وزن بدن، بهبود سطح گلوکز ناشتا، بهبود سطح انسولین ناشتا، کاهش سطح کلسترول، و حذف/کاهش داروهای دیابتی، کاهش مصرف کربوهیدرات منجر به کاهش گلوکز خون و تغییر متابولیسم اساسی انرژی از گلوکز به اجسام کتون می‌شود. این کاهش در گلوکز خون منجر به بهبود مقاومت به انسولین نیز می‌شود (۲۸). هورمون انسولین در پاسخ به دریافت کربوهیدرات ترشح می‌شود و باعث جذب گلوکز توسط سلول‌های طبیعی و سرطانی به‌طور یکسان می‌شود (۲۹). سلول‌های سرطانی به‌طور نامتناسبی توسط گیرنده‌های انسولین پر شده‌اند، که آنها را قادر می‌سازد تا گلوکز کافی را حتی در حضور غلظت‌های طبیعی گلوکز به‌دست آورند (۳۰). علاوه بر این، انسولین و فاکتور رشد شبه انسولین I (IGF-I)، ممکن است تکثیر سلول‌های سرطانی را از طریق فعال‌سازی MAPK و فسفاتیدیل اینوزیتول-۳ کیناز به واسطه گیرنده انسولین افزایش دهد (۳۱، ۳۲). وابستگی سلول‌های سرطانی به گلوکز و انسولین برای رشد و تکثیر نشان‌دهنده یک هدف درمان سرطان است که ممکن است با یک رژیم غذایی کم‌کربوهیدرات و چربی بالا (یعنی کتوژنیک) برطرف شود. این دستکاری درشت‌مغذی‌ها منبع سوخت بدن را از کربوهیدرات به چربی تغییر می‌دهد، که ضرری ۳ برابری برای سلول‌های سرطانی ایجاد می‌کند: (۱) به‌دلیل وابستگی آنها به گلیکولیز هوازی، بسیاری از انواع سلول‌های سرطانی ظرفیت استفاده از چربی به‌عنوان منبع انرژی را ندارند (۲) اکثر سلول‌های سرطانی همچنین قادر به متابولیسم کردن اجسام کتون تولید شده به‌عنوان محصول جانبی متابولیسم اسیدهای چرب نیستند (۳۳). (۳) این اجسام کتون همچنین ممکن است متابولیسم گلیکولیتیک

کلمنت و همکاران (۱۸) بود. افزایش LDL در مطالعه کامرر و همکاران ممکن است به علت افزایش مصرف اسیدهای چرب اشباع در هنگام کاهش کربوهیدرات باشد (۳۷). این رژیم با کاهش مصرف کربوهیدرات، سطح انسولین سرم را کاهش می‌دهد و با افزایش حساسیت به انسولین کاتابولیسم چربی را نیز افزایش می‌دهد و منجر به کاهش چربی خون می‌شود (۳۸). در نتیجه این رژیم از طریق کاهش وزن بیماران، بهبود سلامت متابولیک و وضعیت التهابی بیماران، می‌تواند در بهبود فاکتورهای لیپیدی آن‌ها مؤثر باشد (۳۹، ۴۰).

پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک در مطالعه خدابخشی و همکاران (۲۰۲۰)، سبب کاهش آلکالین فسفاتاز شد (۱۶). در مقابل در مطالعه کلمنت و همکاران (۲۰۲۱) (۱۸) تفاوتی در میزان آلکالین فسفاتاز در ابتدا و انتهای مطالعه مشاهده نشد و در مطالعه کامرر و همکاران (۲۰۲۱) رژیم غذایی کتوژنیک سبب افزایش آلکالین فسفاتاز شد (۱۷). همچنین در مطالعه خدابخشی و همکاران (۲۰۲۰)، رژیم غذایی کتوژنیک سبب کاهش میزان آسپاراتات ترانس آمیناز شد (۱۶) که همسو با مطالعه کلمنت و همکاران (۱۸) بود. در مقابل پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک در مطالعه کامرر و همکاران موجب افزایش آسپاراتات ترانس آمیناز شد.

رژیم غذایی کتوژنیک، هورمون‌های تیروئیدی را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک در مطالعه کامرر و همکاران (۲۰۲۱) (۱۷) سبب افزایش هورمون TSH و در مقابل در مطالعه کلمنت و همکاران (۲۰۲۱) (۱۸) سبب کاهش TSH شد. همچنین در مطالعه کلمنت و همکاران (۲۰۲۰) (۱۰) اثر رژیم غذایی کتوژنیک بر کاهش هورمون T3 مشاهده شد که همسو با مطالعه دیگر کلمنت و همکاران (۱۸) بود. هورمون‌های تیروئید نقش مهمی در متابولیسم بازی می‌کنند و به خوبی ثابت شده است که وضعیت هورمون تیروئید مستقیماً با توده بدن و مصرف انرژی مرتبط است (۴۱).

پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک تنها در مطالعه خدابخشی و همکاران (۲۰۲۱) سبب کاهش معنی‌دار ساینز تومور شد (۱۵). رژیم غذایی کتوژنیک می‌تواند با ایجاد یک محیط متابولیک، از پیشرفت تومور جلوگیری

سلول‌های سرطانی را مهار کرده و در نتیجه رشد را کاهش دهند (۳۴).

در مطالعه کلمنت و همکاران (۲۰۲۰) (۱۰) اثر رژیم غذایی کتوژنیک بر افزایش بتا هیدروکسی بوتیرات مشاهده شد که همسو با مطالعه دیر کلمنت و همکاران (۲۰۲۱) (۱۸) بود. رژیم کتوژنیک یک رژیم غذایی است که هدف آن افزایش سنتز و استفاده از اجسام کتونی (Ketone Bodies, KB) است. برای سوق دادن متابولیسم به سمت کتوزن، رژیم کتوژنیک از نظر چربی غنی شده و از نظر کربوهیدرات بسیار ضعیف و پروتئین کافی است. کتوزن، که از اکسیداسیون اسیدهای چرب یا اکسیداسیون اسیدهای آمینه کتوژنیک شروع می‌شود، منجر به تشکیل اجسام کتونی، سه مولکول مجزا به نام β -OHB، ACA) و استون می‌شود (۳۵). کتوزن، که بیشتر در کبد اتفاق می‌افتد، منجر به سنتز استواسات β -HIDROKSI (ACA) و β -HIDROKSI بوتیرات (β -OHB)، دو KB اصلی، از استخر استیل-CoA میتوکندری می‌شود. این مسیر معمولاً در هنگام ناشتایی یا ورزش طولانی‌مدت فعال است، زمانی که گلوکونئوز کبدی از اگزالواسات از چرخه آلانین، لاکتات و اسید تری کربوکسیلیک (TCA) برای تولید گلوکز استفاده می‌کند. بنابراین، استیل کوآ از اکسیداسیون بتا از سطح اگزالواسات فراتر می‌رود و بیشتر به سیترات متراکم نمی‌شود، بنابراین تبدیل به پیش‌ساز KB می‌شود. کتوزن صرفاً به‌عنوان یک مسیر مشاهده می‌شود که KB را به‌عنوان مولکول-های انرژی به بافت‌های دیگر در طول روزه‌داری یا ورزش طولانی توزیع می‌کند. با این حال، کتوزن همچنین NADH میتوکندری را از طریق β -OHB دهیدروژناز به NAD+ بازسازی می‌کند (۳۶).

کاهش توده چربی بدن در مطالعه کامرر و همکاران مشاهده شد که همسو با مطالعات کلمنت و همکاران (۲۰۲۰) (۱۰) بود. در مطالعه کامرر و همکاران (۲۰۲۱)، رژیم غذایی کتوژنیک سبب افزایش LDL شد (۱۷). در مقابل در مطالعه کلمنت و همکاران (۲۰۲۱) (۱۸) رژیم غذایی کتوژنیک سبب کاهش LDL شد. در مطالعه‌های کامرر و همکاران (۲۰۲۱) رژیم غذایی کتوژنیک سبب کاهش HDL و کلسترول شد که همسو با مطالعات

کرده و موجب کاهش اندازه تومور شود (۱۵). سلول‌های سرطانی نمی‌توانند به‌طور مؤثر از اجسام کتون یا اسیدهای چرب برای سنتز انرژی از طریق فسفوریلاسیون اکسیداتیو به‌دلیل نقص در تعداد، ساختار و عملکرد میتوکندری آن‌ها استفاده کنند (۴۲، ۴۳). علاوه بر این، اجسام کتون و اسیدهای چرب نمی‌توانند تخمیر شوند و بنابراین نمی‌تواند به‌طور مؤثر جایگزین گلوکز به‌عنوان منبع انرژی جایگزین برای سرطان گردد (۲۱، ۴۳). اجسام کتون، گلیکولیز را مهار می‌کند که به نوبه خود مسیر اصلی تولید انرژی برای سلول‌های سرطانی را کاهش می‌دهد (۴۴-۴۶). بارتمن و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که بتا هیدروکسی بوتیرات، نمی‌تواند رشد تومور پستان را در شرایط آزمایشگاهی تحریک کند (۴۷). رژیم کتوژنیک فعالیت در مسیرهای سیگنالینگ فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (IGF-1) انسولین PI3K-Akt-mTOR را کاهش می‌دهد که نشان داده شده است با رشد قابل توجه تومور مرتبط است (۴۸). رژیم کتوژنیک، التهاب و ادم اطراف تومور را کاهش می‌دهد و رشد و متاستاز سلول‌های سرطانی را تسهیل می‌کند (۴۹). از این رو، رژیم غذایی کتوژنیک به یک استراتژی درمانی برای مدیریت برخی سرطان‌ها از جمله سرطان پستان تبدیل شده است (۲۱، ۴۲).

مطالعات خدابخشی و همکاران (۲۰۲۰، ۲۰۲۱)، احتمالاً اولین کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل‌دار است که اثرات رژیم غذایی کتوژنیک را بر بیومارکرهای بیماران سرطان پستان و اندازه تومور بررسی کرده است (۱۵، ۱۶). با این‌حال، با تمام تلاشی که برای همگن بودن نمونه انتخابی شده بود، مرحله و شدت سرطان در بیماران این مطالعه متفاوت بود که از محدودیت‌های این مطالعه محسوب می‌شود. مطالعه کامرر و همکاران (۲۰۲۱) به‌صورت شبه‌تجربی انجام شد که از نقاط ضعف آن می‌توان به عدم تصادفی‌سازی در اختصاص نمونه‌ها به گروه‌های مطالعه اشاره کرد که این کار به این دلیل انجام شد تا شرکت‌کنندگان از رژیم غذایی انتخابی توسط خود، پیروی کنند. از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به مداخله غذایی کنترل شده، درمان چندوجهی یکسان برای بیماران در مرکز توانبخشی و نظارت دقیق در مرحله

سرپایی توسط تیم مطالعه (پزشک، متخصص تغذیه و پرستار) اشاره کرد (۱۷). طراحی هر دو مطالعه کلمنت و همکاران (۲۰۲۰، ۲۰۲۱)، نیز به‌صورت شبه‌تجربی بود و شرکت‌کنندگان با انتخاب خود، وارد یکی از گروه‌های پژوهش شدند. با این‌حال، رژیم غذایی کتوژنیک برای شرکت‌کنندگان این دو مطالعه به‌صورت شخصی‌سازی طراحی شده بود که در هر فرد بر اساس شرایط خودش، حالت کتوز اتفاق بیفتد (۱۰، ۱۸).

بر اساس دانش حاضر، این مرور نظام‌مند، نخستین مطالعه مروری است که به بررسی اثرات رژیم غذایی کتوژنیک بر پیامدهای درمانی و کیفیت زندگی در مبتلا به سرطان پستان پرداخته است. همچنین در این بررسی سعی شد از مقالات با طراحی کارآزمایی بالینی تصادفی استفاده شود. با توجه به محدود بودن مقالات منتشر شده در ارتباط با هدف مطالعه مرور نظام‌مند حاضر و تفاوت در پیامدهای بررسی شده در مقالات، انجام این مطالعه به‌صورت فراتحلیل (متاآنالیز) امکان‌پذیر نبود.

پیشنهادهای و راهکارها

با توجه به افزایش شیوع سرطان پستان، لازم است علاوه بر انجام تحقیقات تکمیلی توسط محققین، راهکارهایی پیرامون رژیم غذایی به مردم ارائه شود. با توجه به اینکه تاکنون مطالعات محدودی در این زمینه انجام شده است، لازم است تا مطالعات بیشتری با این هدف صورت گیرد. به محققین پیشنهاد می‌شود با طراحی کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده، انتخاب جامعه آماری بزرگ‌تر و سنجش فاکتورهای متابولیک، اندوکراین و ترکیب بدن، تأثیرات رژیم غذایی کتوژنیک را بر پیامدهای متابولیک، درمانی و کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به سرطان پستان بررسی کنند. به افراد سالم جامعه نیز پیشنهاد می‌شود در کنار رژیم غذایی متنوع و متعادل، میزان مصرف کربوهیدرات‌ها را کاهش دهند و از کربوهیدرات‌های با بار گلیسمی پایین مصرف نمایند. فعالیت بدنی منظم و کاهش وزن به میزان ۱۰-۵٪ برای زنان دارای اضافه وزن و چاق نیز توصیه می‌شود. با توجه به محدودیت مطالعات، بر اساس دانش حاضر، پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک به زنان مبتلا به سرطان پستان، در راهنماهای بالینی سرطان، توصیه نمی‌شود و نیازمند

سیستماتیک را تجربه می‌کنند. همچنین با در نظر گرفتن تمامی مطالعات بررسی شده، پیروی از این رژیم غذایی می‌تواند سبب کاهش فاکتورهای وزن و شاخص توده بدنی، سایز تومور، انسولین، قندخون ناشتا، نیتروژن اوره خون، کروم، آب کل بدن، کراتینین $TNF-\alpha$ ، IGF-1، T3، IR و HOMA-1 شود و در مقابل کتون، بتا هیدروکسی بوتیرات، T4، ESR، CRP، IL10 و TSH را افزایش دهد. برای توضیح بیشتر مکانیسم‌های رژیم کتوزنیک به‌عنوان یک درمان و ارزیابی کاربرد آن در عملکرد بالینی، پژوهش‌های سلولی مولکولی و همچنین مطالعات کارآزمایی بالینی کنترل‌دار بیشتری مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح مصوب شورای پژوهشی کمیته پژوهشی دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به شماره ثبت ۱۴۰۱/۵۹۱۸۵ می‌باشد. بدین‌وسیله از کمیته پژوهشی دانشجویان و معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای حمایت مالی از این مطالعه، تشکر و قدردانی می‌شود.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد. این پژوهش تضاد منافع نداشت.

بررسی‌های بیشتر است. این مطالعه اولین مرور نظام‌مندی است که تاکنون با این هدف انجام شده است. با توجه به استفاده طولانی‌مدت از رژیم غذایی کتوزنیک، هنوز نگرانی‌هایی در مورد اثرات جانبی رژیم کتوزنیک وجود دارد. در نتیجه ضروری است در ارزیابی آزمایشگاهی بیماران مبتلا به سرطان پستان، آزمایش‌های شمارش خون، لیپیدهای ناشتا و عملکرد کلیه و کبد انجام شود. همچنین برای حمایت از ایمنی و مزایای رژیم غذایی کتوزنیک برای بیماران به شواهد بیشتری نیاز است.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مرور نظام‌مند نشان داد، پیروی از رژیم غذایی کتوزنیک با تأثیر بر بیومارکرهای التهابی، فاکتور رشد و بهبود فاکتور ضدالتهابی IL10 می‌تواند با ایجاد یک محیط متابولیک، از پیشرفت تومور جلوگیری کرده و منجر به کاهش اندازه تومور در بیماران مبتلا به سرطان پستان شود. شاخص توده بدنی، ترکیب بدن و عملکرد فیزیکی، در کنار اثرات درمان‌های موضعی و سیستمیک، از پیش‌بینی‌کننده‌های مهم پیامد سرطان پستان به‌شمار می‌آیند، در نتیجه پیروی از این رژیم غذایی ممکن است بتواند اثرات مثبتی بر ترکیب بدن، عملکرد فیزیکی، کیفیت زندگی و پارامترهای بیوشیمیایی داشته باشد و برخی تغییرات مطلوب هورمونی را ایجاد کند. یافته‌های این مرور نظام‌مند نشان داد بیماران پیروی کننده از رژیم غذایی کتوزنیک، بهبود قابل توجهی در عملکرد عاطفی، اجتماعی، کیفیت خواب و عوارض جانبی درمان

منابع

1. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & diseases* 2018; 5(2):77-106.
2. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast cancer—epidemiology, classification, pathogenesis and treatment (review of literature). *Cancers* 2022; 14(10):2569.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2021; 71(3):209-49.
4. SeyyedHosseini S, Asemi A, Shabani A, CheshmehSohrabi M. An infodemiology study on breast cancer in Iran: Health information supply versus health information demand in PubMed and Google Trends. *The Electronic Library* 2018; 36(2):258-69.
5. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, et al. Global increase in breast cancer incidence: risk factors and preventive measures. *BioMed research international* 2022; 2022.
6. Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of breast cancer therapy. *PET clinics* 2018; 13(3):339-54.

7. Souvizi B, Shahid Sales S, Noferesti GH, Makhdoumi Y, Rezaei Kalat A, Jafarzadeh Esfehani R, et al. Assessment of effective factors on prognosis of breast cancer patients. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2017; 19(39):18-24.
8. Cava E, Marzullo P, Farinelli D, Gennari A, Saggia C, Riso S, et al. Breast cancer diet “BCD”: A review of healthy dietary patterns to prevent breast cancer recurrence and reduce mortality. *Nutrients* 2022; 14(3):476.
9. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer—where do we stand?. *Molecular metabolism* 2020; 33:102-21.
10. Klement RJ, Champ CE, Kämmerer U, Koebrunner PS, Krage K, Schäfer G, et al. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: III—final results of the KETOCOMP study for breast cancer patients. *Breast Cancer Research* 2020; 22:1-4.
11. Crosby L, Davis B, Joshi S, Jardine M, Paul J, Neola M, et al. Ketogenic diets and chronic disease: weighing the benefits against the risks. *Frontiers in nutrition* 2021; 8:702802.
12. Williams MS, Turos E. The chemistry of the ketogenic diet: Updates and opportunities in organic synthesis. *International journal of molecular sciences* 2021; 22(10):5230.
13. Tan-Shalaby J. Ketogenic diets and cancer: emerging evidence. *Federal Practitioner* 2017; 34(Suppl 1):37S-42S.
14. Zou Y, Fineberg S, Pearlman A, Feinman RD, Fine EJ. The effect of a ketogenic diet and synergy with rapamycin in a mouse model of breast cancer. *PLoS One* 2020; 15(12):e0233662.
15. Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Seyfried TN, Kalamian M, Davoodi SH. Effects of Ketogenic metabolic therapy on patients with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. *Clinical Nutrition* 2021; 40(3):751-8.
16. Khodabakhshi A, Seyfried TN, Kalamian M, Beheshti M, Davoodi SH. Does a ketogenic diet have beneficial effects on quality of life, physical activity or biomarkers in patients with breast cancer: a randomized controlled clinical trial. *Nutrition journal* 2020; 19(1):1-10.
17. Kämmerer U, Klement RJ, Joos FT, Sütterlin M, Reuss-Borst M. Low carb and ketogenic diets increase quality of life, physical performance, body composition, and metabolic health of women with breast cancer. *Nutrients* 2021; 13(3):1029.
18. Klement RJ, Weigel MM, Sweeney RA. A ketogenic diet consumed during radiotherapy improves several aspects of quality of life and metabolic health in women with breast cancer. *Clinical Nutrition* 2021; 40(6):4267-74.
19. Lorzadeh Amin H, Noormohammadi M, Eslamian G. The effects of ketogenic diet on the outcomes of polycystic ovary syndrome: A systematic review on clinical trials. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2022; 25(7):128-38.
20. Li Y, Gao P, Yang J, Yu H, Zhu Y, Si W. Relationship between IL-10 expression and prognosis in patients with primary breast cancer. *Tumor Biology* 2014; 35:11533-40.
21. Seyfried TN, Mukherjee P, Iyikesici MS, Slocum A, Kalamian M, Spinosa JP, et al. Consideration of ketogenic metabolic therapy as a complementary or alternative approach for managing breast cancer. *Frontiers in Nutrition* 2020: 21.
22. Gatenby RA, Gillies RJ. Glycolysis in cancer: a potential target for therapy. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2007; 39(7-8):1358-66.
23. Martínez-Reza I, Díaz L, García-Becerra R. Preclinical and clinical aspects of TNF- α and its receptors TNFR1 and TNFR2 in breast cancer. *Journal of Biomedical Science* 2017; 24(1):1-8.
24. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Madarnas Y, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *Journal of clinical oncology* 2002; 20(1):42-51.
25. Vadgama JV, Wu Y, Datta G, Khan H, Chillar R. Plasma insulin-like growth factor-I and serum IGF-binding protein 3 can be associated with the progression of breast cancer, and predict the risk of recurrence and the probability of survival in African-American and Hispanic women. *Oncology* 1999; 57(4):330-40.
26. Renehan AG, Egger M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Zwahlen M. IGF-I, IGF binding protein-3 and breast cancer risk: comparison of 3 meta-analyses. *International journal of cancer* 2005; 115(6):1006-7.
27. Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Mehrad-Majd H, Kalamian M, Davoodi SH. Feasibility, safety, and beneficial effects of MCT-based ketogenic diet for breast cancer treatment: a randomized controlled trial study. *Nutrition and cancer* 2020; 72(4):627-34.
28. Gershuni VM, Yan SL, Medici V. Nutritional ketosis for weight management and reversal of metabolic syndrome. *Current nutrition reports* 2018; 7:97-106.
29. Dowling RJ, Goodwin PJ, Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC medicine* 2011; 9:1-6.
30. Simone BA, Champ CE, Rosenberg AL, Berger AC, Monti DA, Dicker AP, et al. Selectively starving cancer cells through dietary manipulation: methods and clinical implications. *Future oncology* 2013; 9(7):959-76.
31. Siddle K. Molecular basis of signaling specificity of insulin and IGF receptors: neglected corners and recent advances. *Frontiers in endocrinology* 2012; 3:34.
32. D'Esposito V, Passaretti F, Hammarstedt A, Liguoro D, Terracciano D, Molea G, et al. Adipocyte-released insulin-like growth factor-1 is regulated by glucose and fatty acids and controls breast cancer cell growth in vitro. *Diabetologia* 2012; 55:2811-22.

33. Zuccoli G, Marcello N, Pisanello A, Servadei F, Vaccaro S, Mukherjee P, et al. Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: Case Report. *Nutrition & metabolism* 2010; 7(1):1-7.
34. Fine EJ, Miller A, Quadros EV, Sequeira JM, Feinman RD. Acetoacetate reduces growth and ATP concentration in cancer cell lines which over-express uncoupling protein 2. *Cancer cell international* 2009; 9(1):1-1.
35. Grabacka M, Pierzchalska M, Dean M, Reiss K. Regulation of ketone body metabolism and the role of PPAR α . *International journal of molecular sciences* 2016; 17(12):2093.
36. d'Avignon DA, Puchalska P, Ercal B, Chang Y, Martin SE, Graham MJ, et al. Hepatic ketogenic insufficiency reprograms hepatic glycogen metabolism and the lipidome. *JCI insight* 2018; 3(12).
37. Schwingshackl L, Hoffmann G. Comparison of effects of long-term low-fat vs high-fat diets on blood lipid levels in overweight or obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2013; 113(12):1640-61.
38. Rusek M, Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ. Ketogenic diet in Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences* 2019; 20(16):3892.
39. Champ CE, Volek JS, Siglin J, Jin L, Simone NL. Weight gain, metabolic syndrome, and breast cancer recurrence: are dietary recommendations supported by the data?. *International journal of breast cancer* 2012; 2012.
40. Inglis JE, Kleckner AS, Lin PJ, Gilmore NJ, Culakova E, VanderWoude AC, et al. Excess body weight and cancer-related fatigue, systemic inflammation, and serum lipids in breast cancer survivors. *Nutrition and cancer* 2021; 73(9):1676-86.
41. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews* 2014; 94(2):355-82.
42. Seyfried TN, Yu G, Maroon JC, D'Agostino DP. Press-pulse: a novel therapeutic strategy for the metabolic management of cancer. *Nutrition & metabolism* 2017; 14:1-7.
43. Chinopoulos C, Seyfried TN. Mitochondrial substrate-level phosphorylation as energy source for glioblastoma: review and hypothesis. *ASN neuro* 2018; 10:1759091418818261.
44. Wu GY, Thompson JR. The effect of ketone bodies on alanine and glutamine metabolism in isolated skeletal muscle from the fasted chick. *Biochemical journal* 1988; 255(1):139-44.
45. Ji CC, Hu YY, Cheng G, Liang L, Gao B, Ren YP, et al. A ketogenic diet attenuates proliferation and stemness of glioma stem-like cells by altering metabolism resulting in increased ROS production. *International Journal of Oncology* 2020; 56(2):606-17.
46. Magee BA, Potezny N, Rofe AM, Conyers RA. The inhibition of malignant cell growth by ketone bodies. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science* 1979; 57(5):529-39.
47. Bartmann C, Janaki Raman SR, Flöter J, Schulze A, Bahlke K, Willingstorfer J, et al. Beta-hydroxybutyrate (3-OHB) can influence the energetic phenotype of breast cancer cells, but does not impact their proliferation and the response to chemotherapy or radiation. *Cancer & metabolism* 2018; 6:1-9.
48. Pitroda SP, Wakim BT, Sood RF, Beveridge MG, Beckett MA, MacDermid DM, et al. STAT1-dependent expression of energy metabolic pathways links tumour growth and radioresistance to the Warburg effect. *BMC medicine* 2009; 7:1-0.
49. Mukherjee P, Augur ZM, Li M, Hill C, Greenwood B, Domin MA, et al. Therapeutic benefit of combining calorie-restricted ketogenic diet and glutamine targeting in late-stage experimental glioblastoma. *Communications Biology* 2019; 2(1):200.

A systematic review of the effects of ketogenic diet on treatment outcomes and quality of life in breast cancer patients

Pardis Noura¹, Ghazaleh Eslamian^{2*}, Haniyeh Lorzadeh Amin³,
 Mohammadjavad Pasand¹, Sepideh Fazeli Taherian⁴, Amirreza Noura⁵

1. B.Sc. Student of Nutrition Sciences, Student Research Committee, School of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Cellular and Molecular Nutrition, School of Nutrition and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. M.Sc. Student of Sports Nutrition, School of Nutrition and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. M.Sc. Student of Nutrition Sciences, Student Research Committee, School of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
5. MD Student, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: Aug 29, 2023 Accepted: Nov 27, 2023

Abstract

Introduction: Interventions which improve the body composition and metabolic health of women with breast cancer are essential because they can improve the prognosis of this disease. Ketogenic diets have been suggested as complementary nutritional treatments for cancer patients. This systematic review was conducted with aim to determine the effect of ketogenic diets on the therapeutic and metabolic outcomes of breast cancer.

Methods: In this systematic review, in order to find the related articles, Medline, Embase, Google Scholar, ScienceDirect, Magiran, SID, ISC, and Cochrane databases were searched with the keywords of low carbohydrate, carbohydrate restriction, Ketogenic diet, breast cancer, breast tumor, and breast neoplasms in English and Persian languages until November 2022.

Results: Five studies were reviewed. The results showed that breast cancer patients following a ketogenic diet had significant improvements in emotional and social functions, reduced disease symptoms, and improved metabolic health biomarkers (creatinine, triglycerides, insulin and free insulin-like growth factor I).

Conclusion: Long-term adherence to a ketogenic diet can lead to weight loss, tumor size reduction, improved quality of life, improved inflammatory factors, body composition, insulin resistance, and serum lipid profile disorders in breast cancer patients. Clinical trials are suggested to evaluate the effects of ketogenic diets on these metabolic factors, treatment, and quality of life in women with breast cancer.

Keywords: Breast cancer, Carbohydrate restriction, Ketogenic diet, Low carbohydrate diet

► Please cite this article as:

Noura P, Eslamian Gh, Lorzadeh Amin H, Pasand M, Fazeli Taherian S, Noura A. A systematic review of the effects of ketogenic diet on treatment outcomes and quality of life in breast cancer patients. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2023; 26(9):88-104. DOI: 10.22038/IJOGI.2023.71957.5689